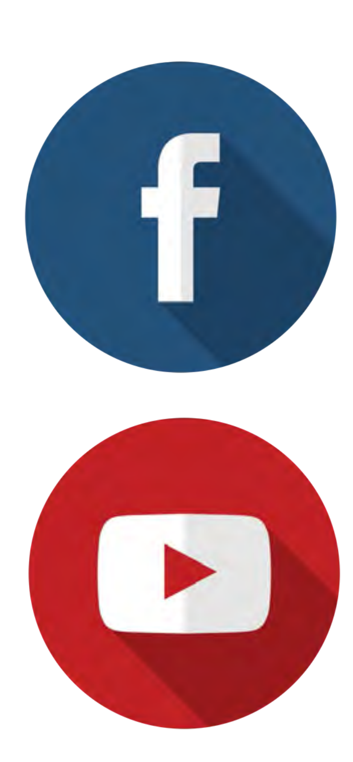
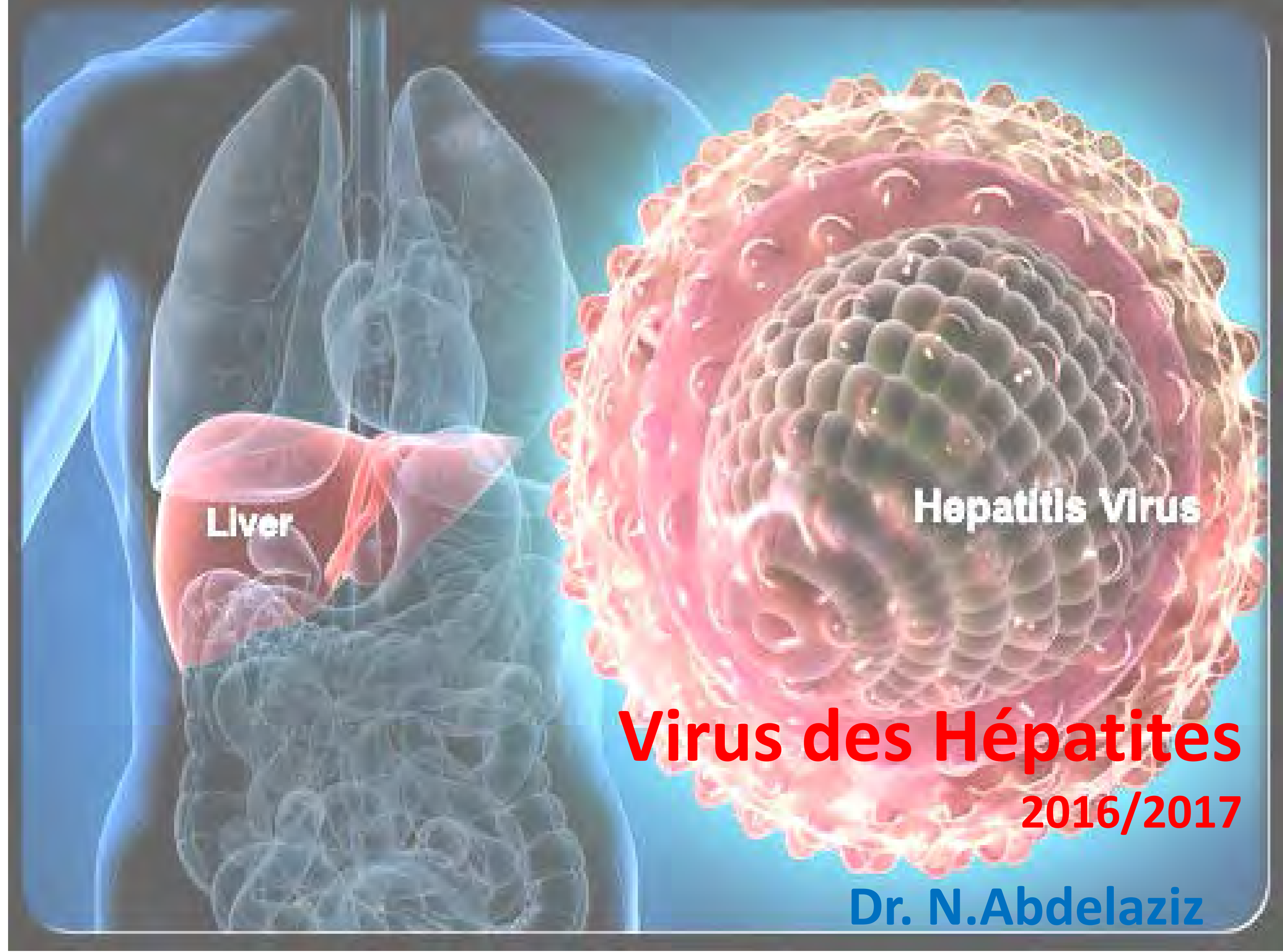
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful








Liver
Hepatitis Virus
Virus des Hépatites
2016/2017
Dr. N.Abdelaziz

Généralités

Hépatites: lésions inflammatoires du foie

causes multiples :

- ✓ infectieuses,
- ✓ médicamenteuses,
- ✓ auto-immunes, …

Atteintes d'origine virale fréquentes et souvent asymptomatiques, elles sont liées à:

- ➢ une action cytopathique directe du virus causal,
- ➢ la réaction immunitaire dirigée contre les hépatocytes infectées **+++**

Généralités

- Le tableau clinico-biologique associe:

❑ un ictère fébrile, prurigineux,

❑ une décoloration des selles, un brunissement des urines

❑ une augmentation + ou - importante des transaminases (ASAT/ALAT) >>> cytolyse et dysfonctionnement hépatique.

❑ Fatigue, troubles digestifs ....

Généralités

- De nombreux virus sont capables d'entraîner des lésions hépatiques:

✓ le CMV, l'EBV, l'HSV,

✓ le virus de la fièvre jaune.

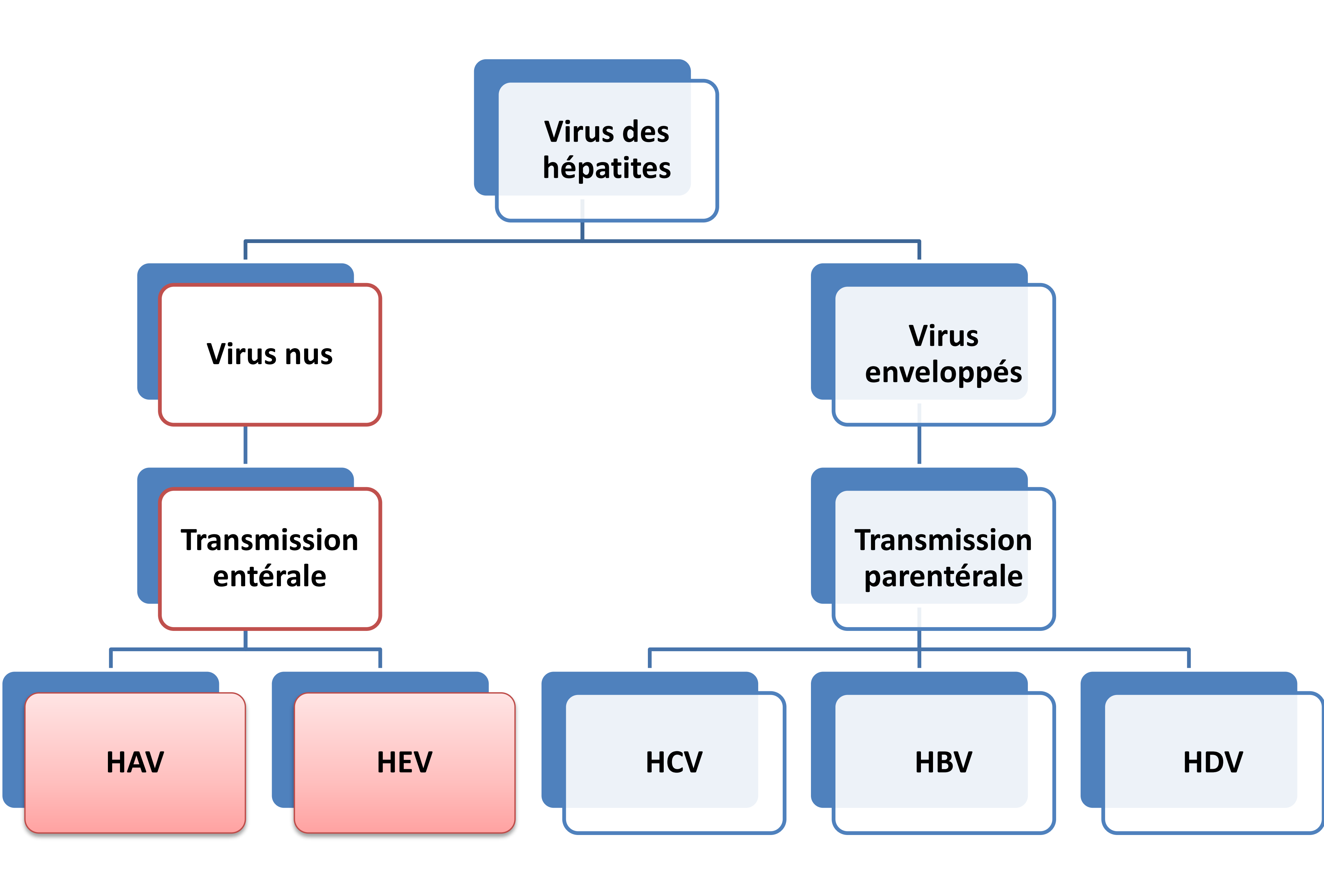
- Mais 5 virus, les virus des hépatites **A, B, C, Delta** et **E,** ont véritablement un *tropisme hépatique quasi-exclusif* >> "hépatites virales".

Généralités

Les hépatites virales appartiennent à des **familles virales différentes**,

Mais s'individualisent surtout par leur mode de transmission, leur évolution.

Virus	Genre	Transmission	Génome	Chronicité
VHA	Hepatovirus	Orale	ARN-sb	-
VHB	Hepadnavirus	Sang	ADN-dbp	+
VHC	Flavivirus	Sang	ARN-sb	+++
VHD	Viroïde	Sang	ARN-sb	+
VHE	HEV	Orale	ARN-sb	+


Virus des hépatites
Virus nus
Virus enveloppés
Transmission entérale
Transmission parentérale
HAV
HEV
HCV
HBV
HDV

Hépatites à transmission entérale

- Hépatite A
- Hépatite E

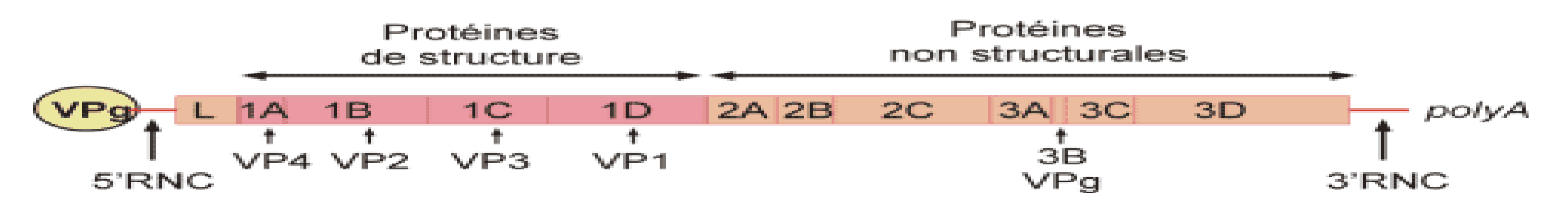
- Virus non enveloppés >>> virus résistants >>> transmission féco-orale

Hépatite A

Famille: Picornaviridae

Structure

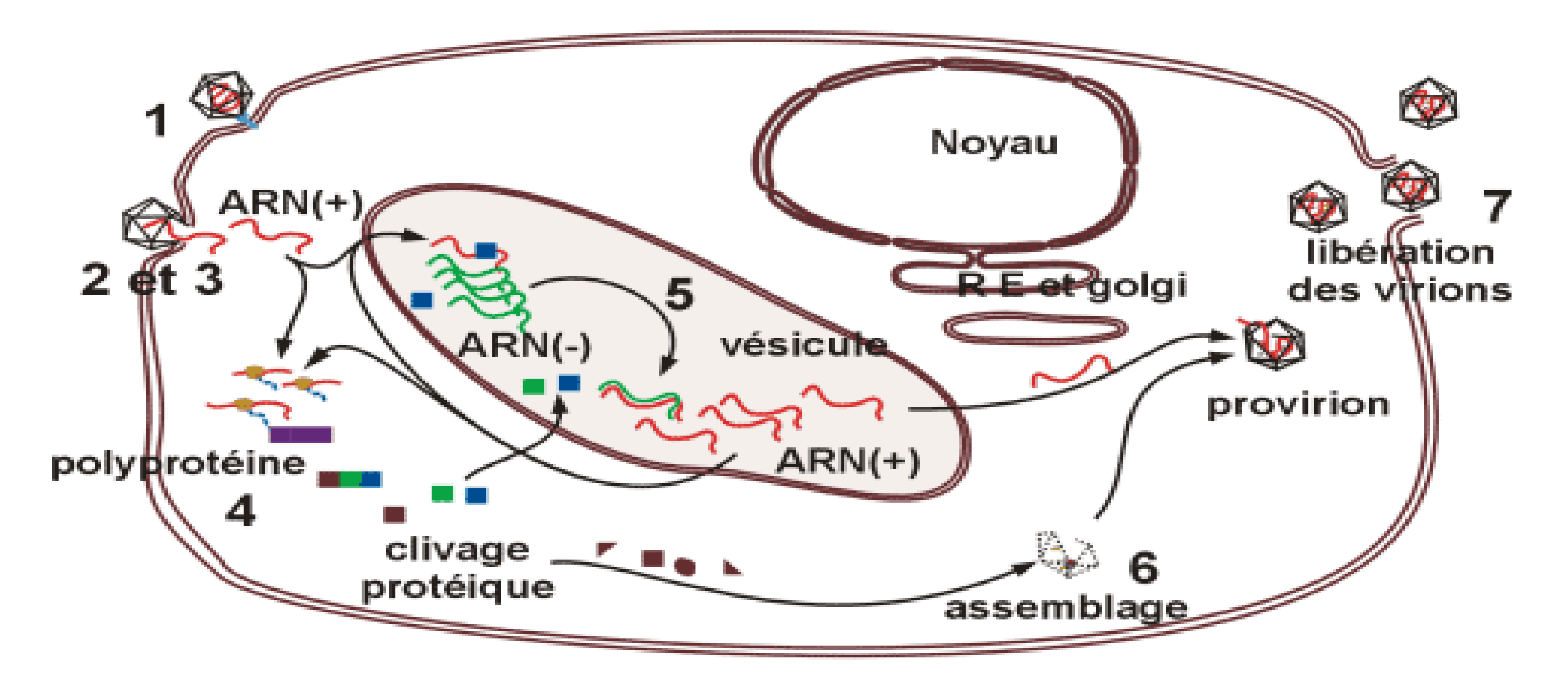
- ARN monocaténaire, linéaire, polarité +
- Capside icosaédrique
- Virus non enveloppé



- **Très résistant** : **pH acides**, alcool à 70° et détergents. Se conservent quelques semaines dans l'environnement.
- **Détruits par : l'hypochlorite de sodium**, l'autoclavage, le formol et les UV.

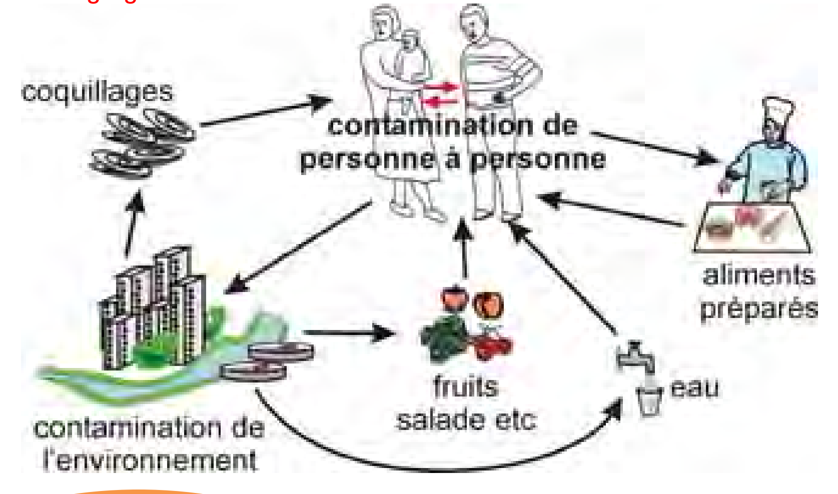
Hépatite A

- **Multiplication:**



1: attachement
2-3: pénétration et décapsidation
4: synthèse d'une polyprotéine
5: réplication
6: assemblage de la capside
7: libération des virions

Hépatite A



Epidémiologie

Excrétion fécale de particules virales à des concentrations très élevées



Grande résistance du virus dans le milieu extérieur



Contamination féco-orale:

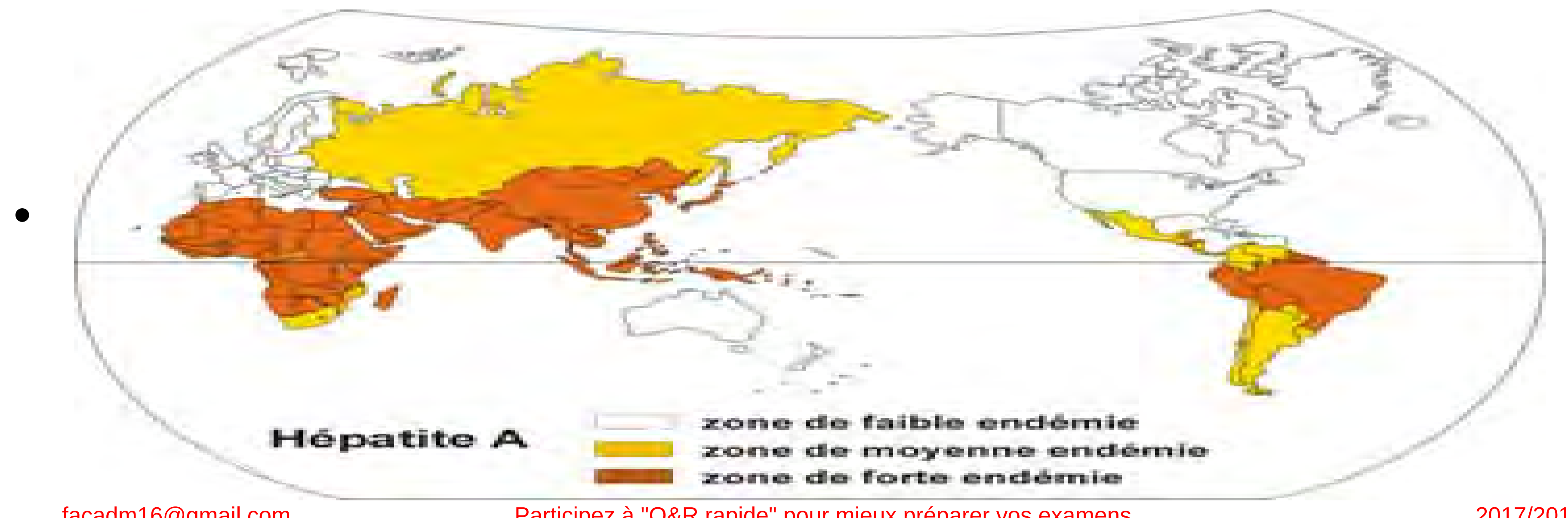
- **Contact direct avec un sujet infecté** (favorisé par la promiscuité et le manque d'hygiène).
- **Ingestion d'eau ou d'aliments contaminés** par des matières fécales de sujet infecté.

Cas isolés ou épidémies massives d'hépatite A

Hépatite A

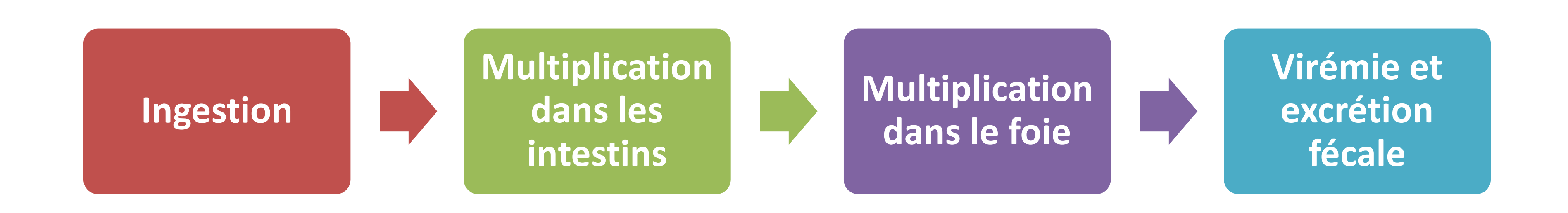
Epidémiologie

- Virus **ubiquitaire**,
- Prévalence variable selon les pays
- Dépend étroitement du statut socio-économique, du niveau de développement et de la présence de réseaux d'assainissement des eaux usées.
- Dans les pays à forte endémicité, les enfants sont très tôt exposés au VHA.
-



Hépatite A

Physiopathologie



- Abondamment éliminé dans les selles
- L'excrétion débute avant l'apparition de l'ictère puis diminue rapidement après l'apparition de celui-ci

Hépatite A

Pouvoir pathogène

- Affection **aigue** >>> pas de passage à la chronicité
- Souvent **asymptomatique**.
- La fréquence et la sévérité des signes cliniques augmentent avec l'âge.

- Incubation: en moyenne **30 jours**
- fièvre, troubles digestifs, ictère, …

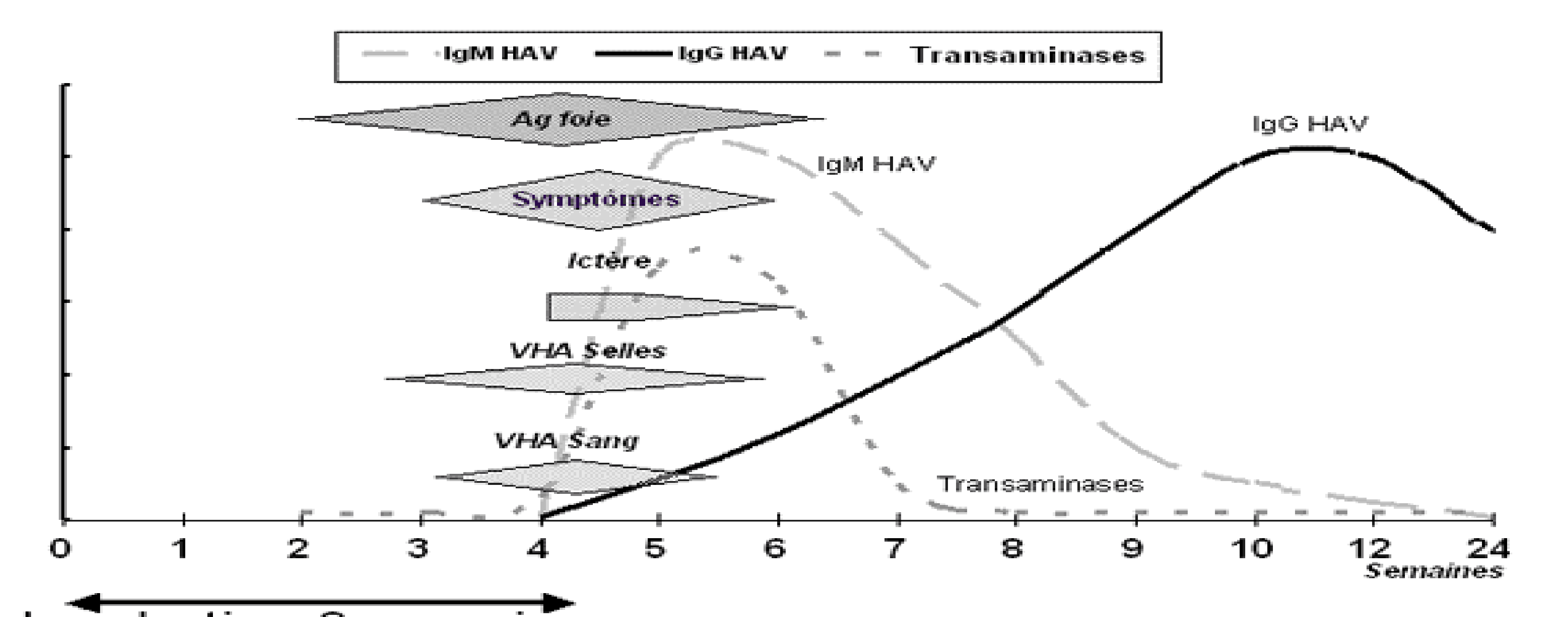
Hépatite A

Evolution

- Le plus souvent spontanément favorable notamment chez l'enfant.
- Les formes fulminantes s'observent plus fréquemment chez l'adulte.
- **Mortalité** globale estimée:
  - entre 0,2% et 0,4% des cas symptomatiques
  - mais elle dépasse 2% après 40 ans.

Hépatite A

Diagnostic: Recherche des IgM anti-HAV



Hépatite A

Traitement

- Pas de traitement spécifique

- Les formes graves peuvent nécessité une transplantation hépatique en urgence.

Prévention

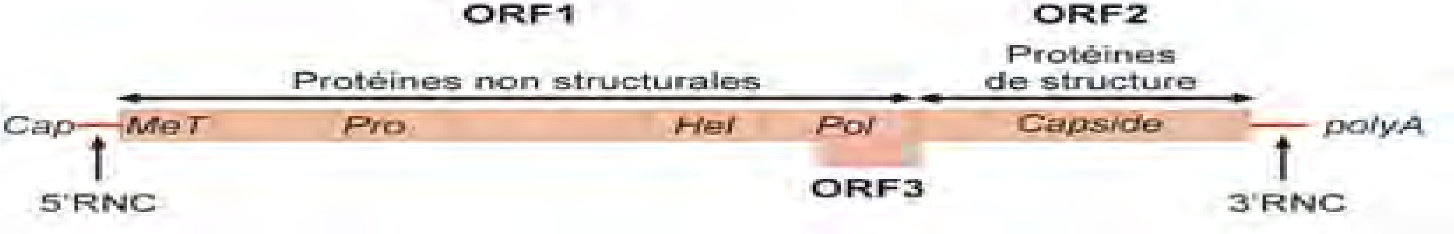
- Respect des règles d'hygiène
- Vaccin: efficace et bien toléré

Hépatite E

Famille : Hepeviridae

Structure:

- ARN monocaténaire, linéaire, polarité +
- Capside icosaédrique
- Virus non enveloppé



Résistance dans le **milieu extérieur**, à **l'acidité gastrique** lors de leur ingestion et aux sels biliaires lors de leur excrétion. **Sensible** à la chaleur (autoclavage à 120 °C), à l'hypochlorite de sodium

Multiplication: similaire à celle des autres virus à ARN+

Hépatite E

- **<u>Epidémiologie</u>**
- Cas sporadiques / épidémies
- **Réservoir animal:** Possibilité de transmission à l'homme de virus animaux (porc): zoonose
- **Transmission féco-orale:** Transmission par l'eau de boisson contaminée, Transmission *inter-humaine peu importante*
- Transmission materno-foetale (3ème trimestre)

Hépatite E

Pouvoir pathogène

- Incubation : 40 jours.
- Ictère, malaise, fatigue, anorexie, nausées et vomissements, cytolyse hépatique. Possibilité d'atteintes neurologiques.
- Particulièrement grave chez la femme enceinte au 3ème trimestre

Hépatite E

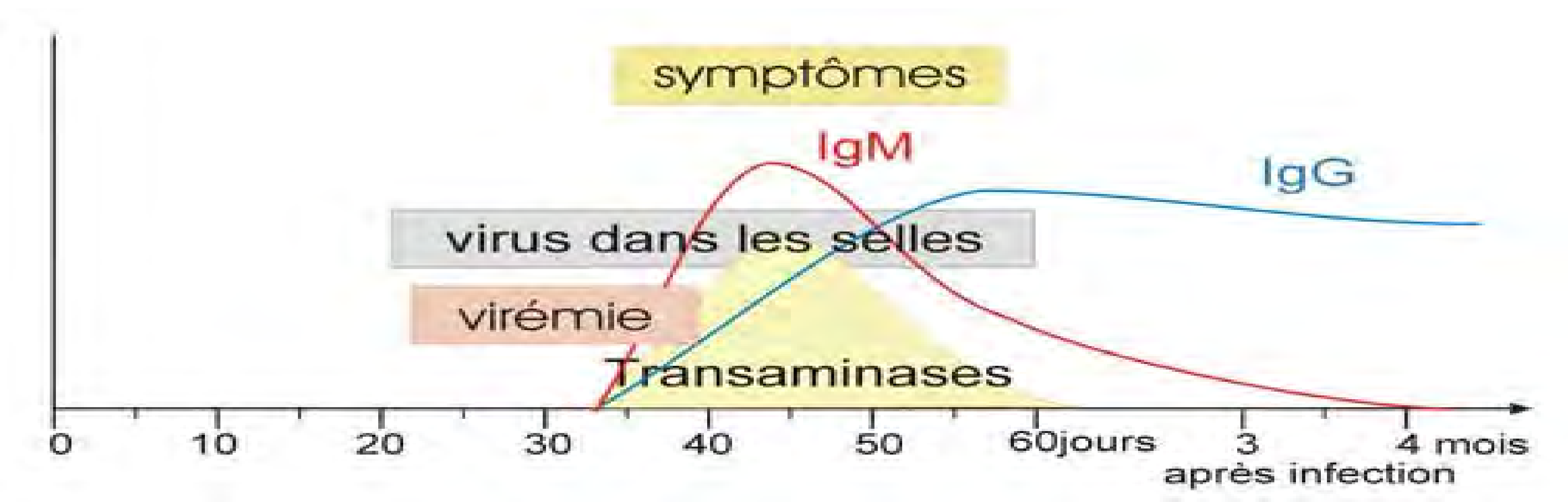
Evolution

- Évolution le plus souvent favorable.
- Formes fulminantes: 1% dans la population générale. Jusqu'à 45% chez la femme enceinte au 3ème trimestre (> 20% de mortalité).
- Formes chroniques: Immunodéprimés (transplantés, HIV, pathologies hématologiques)

Hépatite E

Diagnostic

- Diagnostic sérologique par méthode ELISA

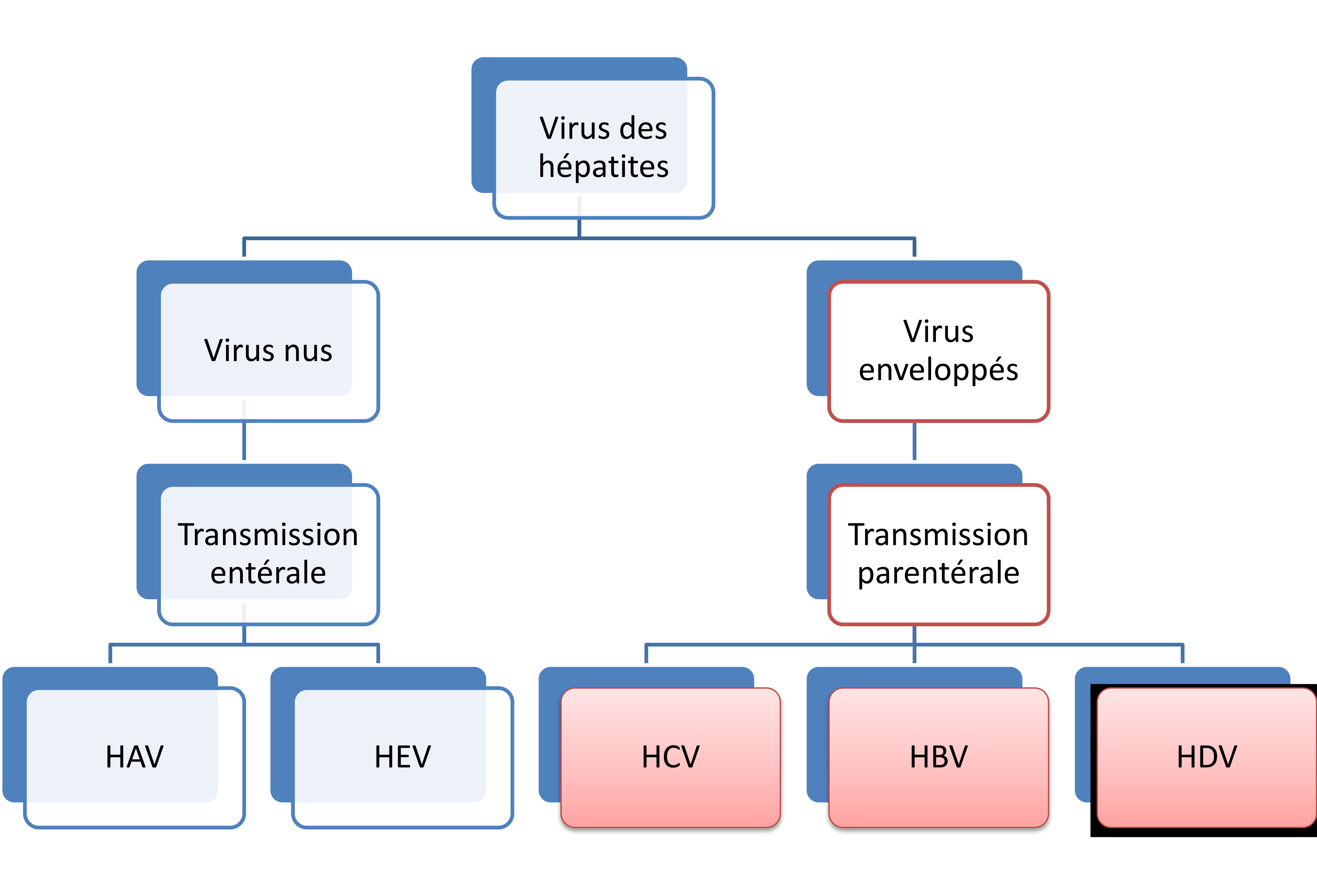


- Diagnostic direct
  Détection du génome par RT-PCR dans le plasma et/ou dans les selles, le LCR.

Hépatite E

Traitement et prévention

- Traitement: Ribavirine
- Prévention: Respect des mesures d'hygiène universelles.
- En 2011, le premier vaccin contre l'hépatite E a été homologué en Chine. Bien qu'il ne soit pas disponible partout dans le monde, il est susceptible de le devenir dans plusieurs autres pays.


Virus des hépatites
Virus nus
Virus enveloppés
Transmission entérale
Transmission parentérale
HAV
HEV
HCV
HBV
HDV

Hépatites à transmission parentérale

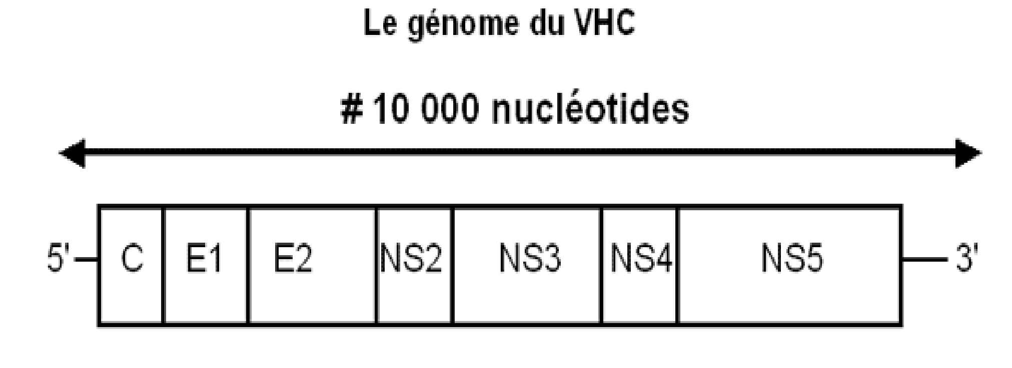
- Hépatite C
- Hépatite B
- Hépatite delta

Hépatite C

Famille: Flaviviridae

Structure

- ARN monocaténaire, linéaire, polarité +
- Capside icosaédrique
- Enveloppe
- Spicules glycolipidiques E1 et E2

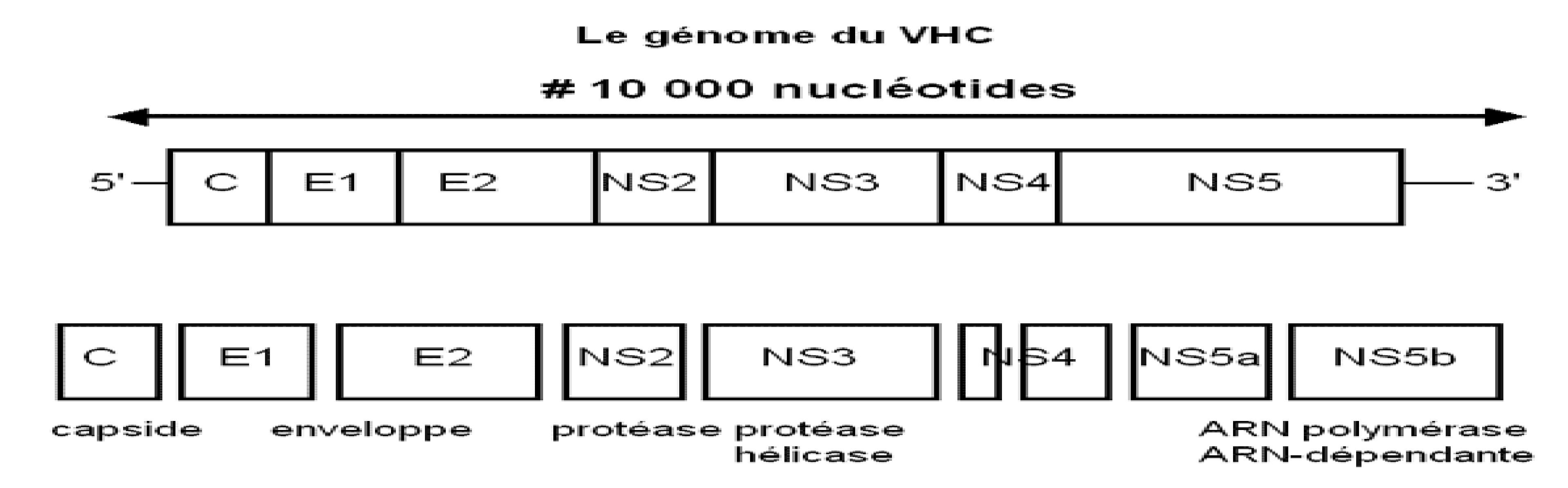


Sensible à de nombreux désinfectants : hypochlorite de sodium, éthanol, glutaraldéhyde, formaldéhyde.

Hépatite C

Multiplication

- Production d'un **précurseur polypeptidique unique géant**, dont le clivage implique la **protéase virale** et des protéases cellulaires.



Hépatite C

Variabilité génétique: **très importante**

- L'ARN polymérase virale commet des erreurs au cours de la réplication et ne peut les corriger >> accumulation des mutations sur le génome

- Nombreux **génotypes** dont **6 principaux**, eux-mêmes subdivisés en **sous-types** (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b...)

- **En Algérie** le génotype **1** est le plus fréquent

Hépatite C

<u>Epidémiologie</u>

- **Virus strictement humain.**
- **180 millions** de personnes infectées dans le monde.

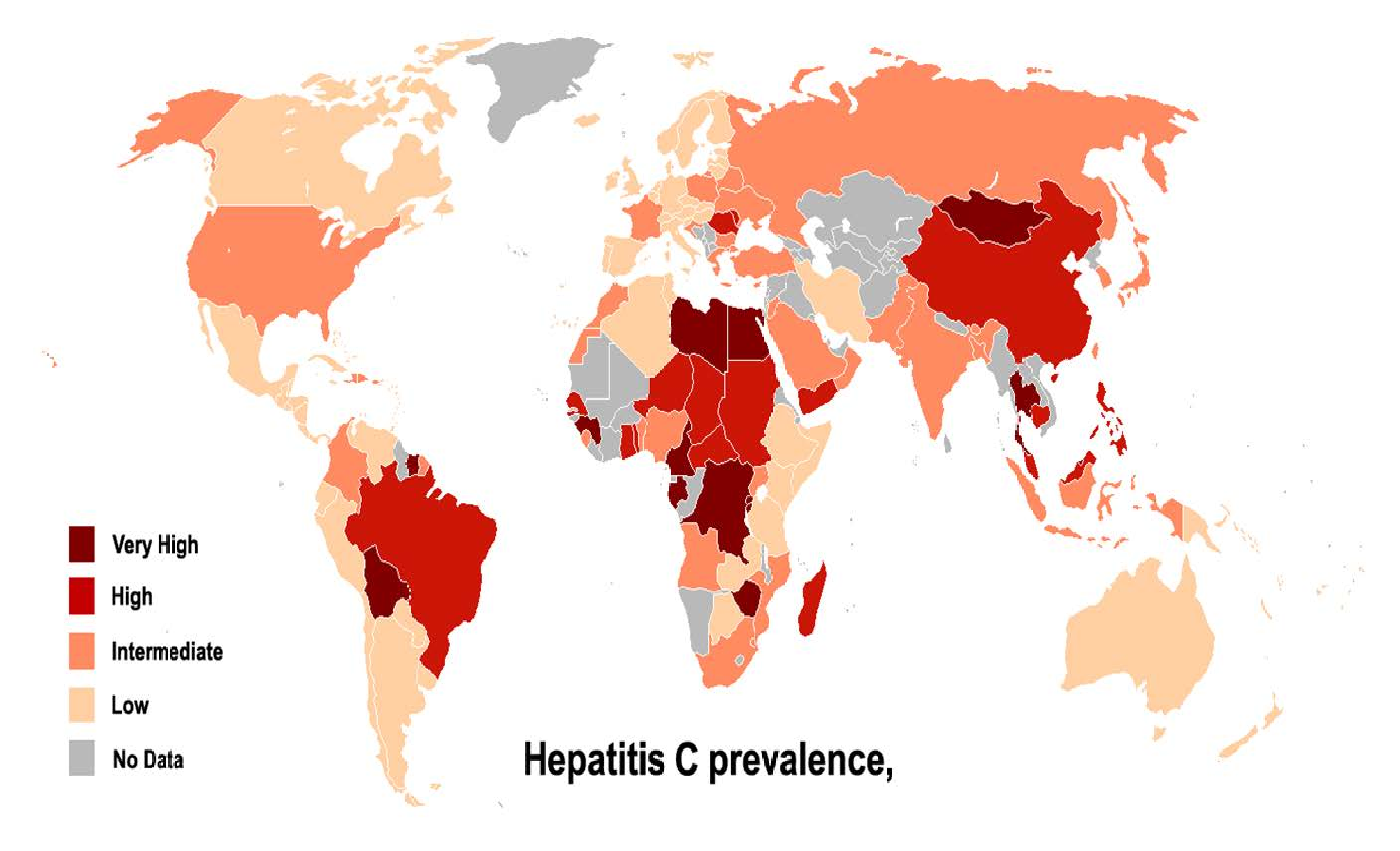
- Transmission **nosocomiale** (transfusion, fibroscopie, autres procédures médico-chirurgicales invasives, soins dentaires, hémodialyse, piercing, tatouage….). En cas de piqûre par seringue ayant servi à prélever une personne infectée (AES)

- **Toxicomanie** par voie veineuse +++ (co-infection avec le HIV)

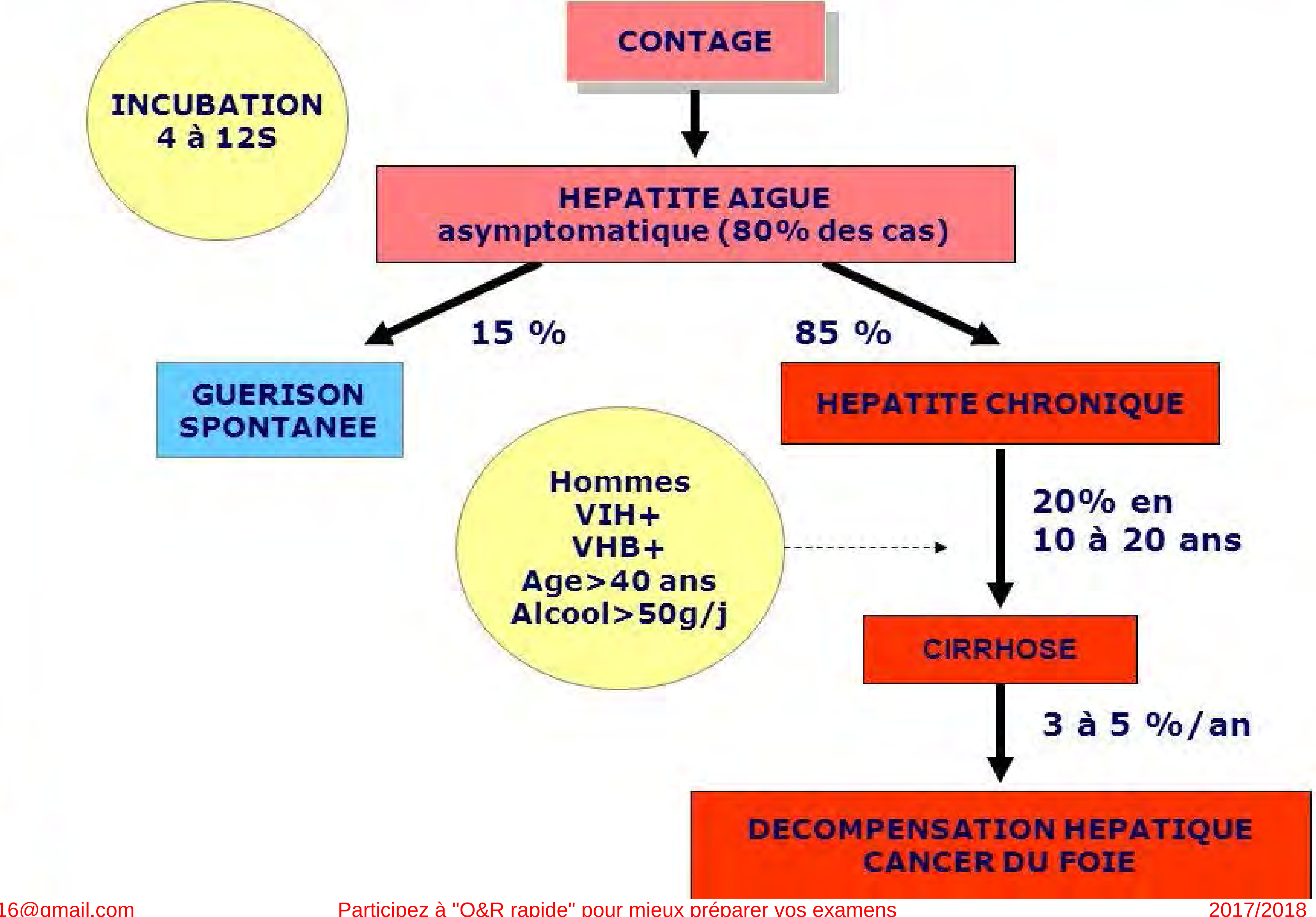
- Transmissions materno-fœtale et sexuelle rares

- Chez 10 à 20 % des patients infectés par l'HCV, aucun facteur de risque n'est retrouvé.

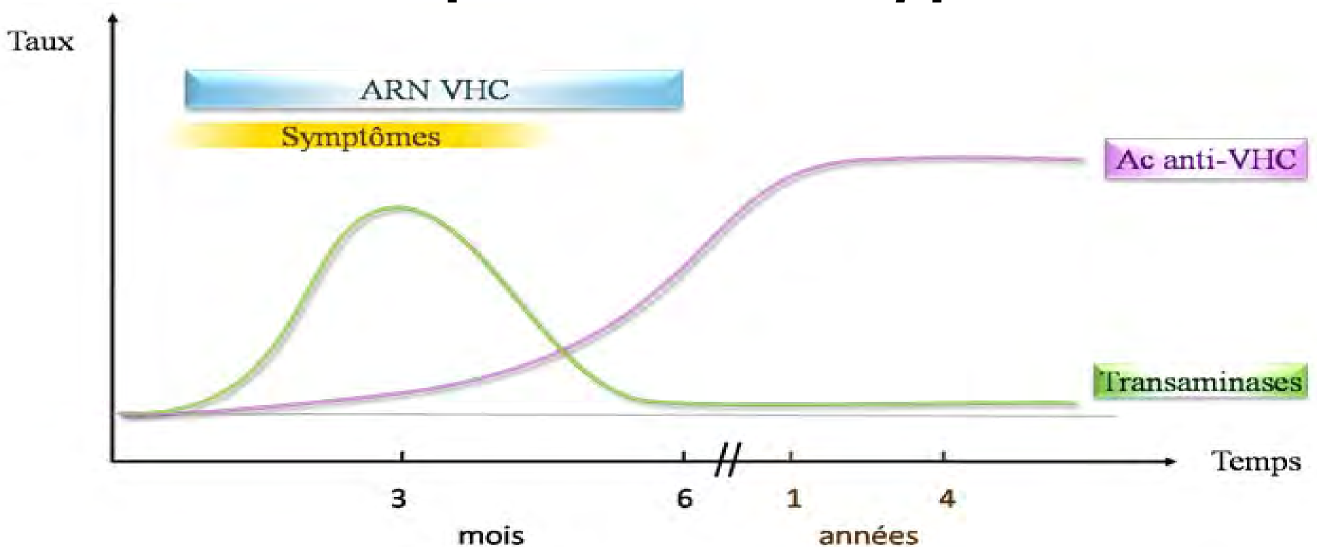
Hépatite C


Very High
High
Intermediate
Low
No Data
Hepatitis C prevalence,

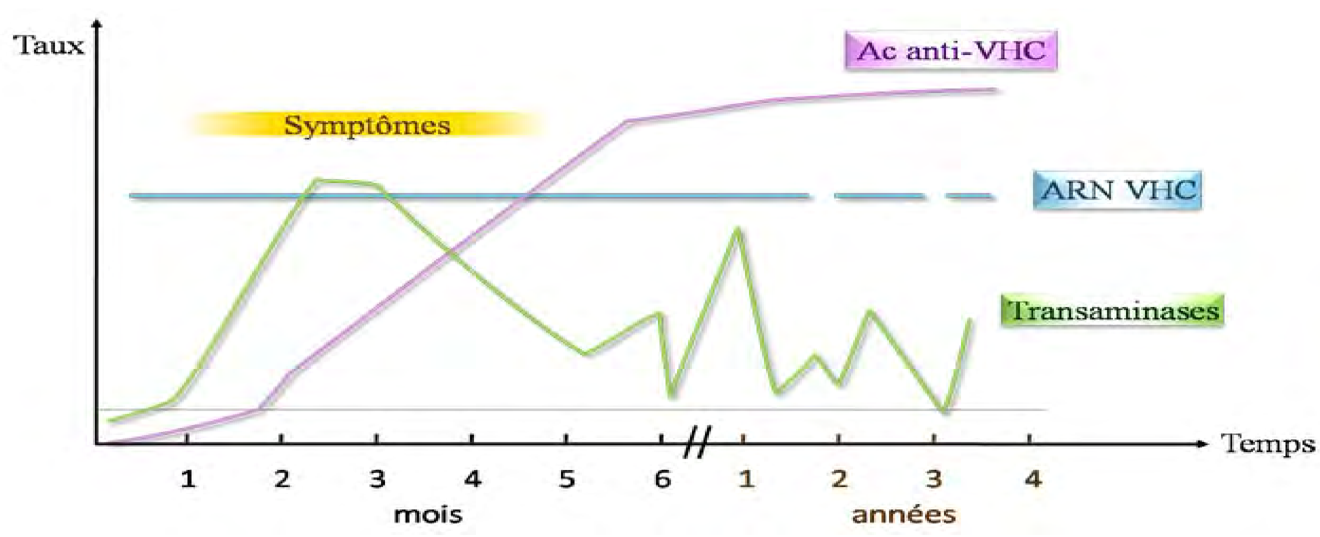
Histoire naturelle de l'infection VHC



Hépatite C aigue



Hépatite C chronique



Hépatite C

Diagnostic:

- Recherche des anticorps anti-HCV: ELISA, …

- Mesure de la charge virale: PCR en temps réel

- Génotypage : Le génotype du VHC peut être déterminé par diverses techniques de biologie moléculaire.

Hépatite C

Diagnostic:

Ac anti HCV (ELISA)	ARN - VHC (PCR)	Diagnostic
Négatif	Négatif	Absence d'infection
Négatif	**Positif**	Infection aiguë précoce Ou infection en cours chez ID, HD,
Positif	Négatif	•Infection résolue •Faux positif
Positif	**Positif**	**Infection en cours**

Hépatite C

Traitement:

- Il a pour **but l'éradication du virus,**

- Avant de débuter le traitement on doit déterminer:

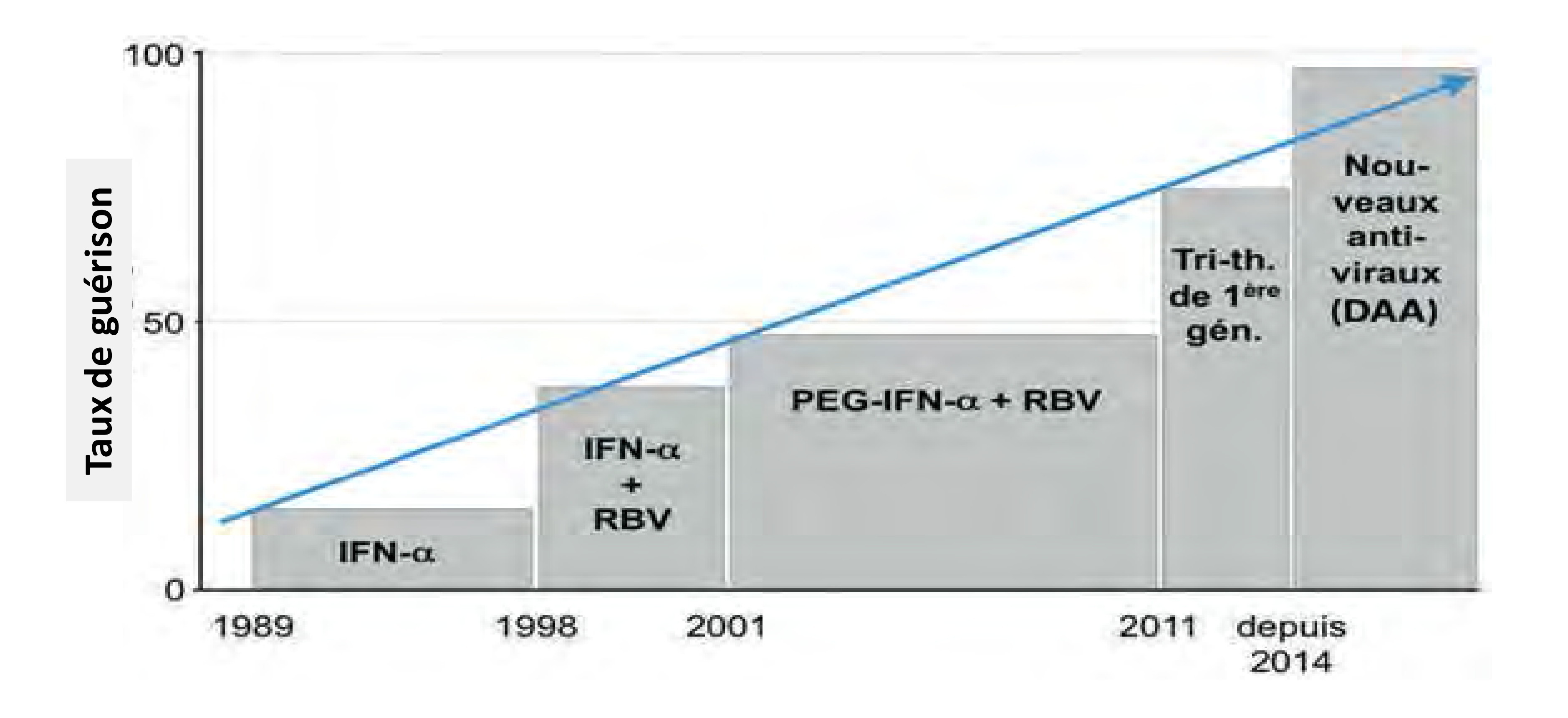
➢ le génotype

➢ la charge virale

➢ le degré d'atteinte hépatique

- Le suivi se fait par la mesure de la charge virale pendant, à la fin et après arrêt du traitement.

Progrès dans le traitement de l'hépatite C



DAA = «Directly Acting Antivirals»; IFN-α = interféron-α;
PEG-IFN-α = interféron-α pégylé; RBV = ribavirine)

Hépatite C

Traitement:

- Nouveaux AAD = antiviraux à action directe
- Plusieurs schémas thérapeutiques
- Administrés par voie orale (Schémas IFN free)
- Traitements plus courts: 12 semaines
- Plus efficaces: taux de guérison > 90%
- Moins d’effets secondaires

Classification des nouveaux AAD

Classe	Suffixe	Exemples de molécules
Inhibiteurs de la protéase (NS3-4A)	- prévir	• Siméprévir (Janssen) • Paritaprévir (Abbvie) • Grazoprévir (MSD)
Inhibiteurs de la protéine NS5A	- asvir	• Lédipasvir (Gilead) • Ombitasvir (Abbvie) • Daclatasvir (BMS) • Velpatasvir (Gilead) • Elbasvir (MSD)
Inhibiteurs de la polymérase	- buvir	• Sofosbuvir (Gilead) • Dasabuvir (Abbvie)

Associations
Sofosbuvir /Lédipasvir = Harvoni®
(Paritaprévir/ritonavir /ombitasvir) = 2D + Dasabuvir = 3D d'Abbvie

Recommandations EASL 2016

Régime thérapeutique		Génotype 1	2	3	4	5 et 6
Sofosbuvir + Ribavirine						
Sofosbuvir/ Ledipasvir	± Ribavirine					
Sofosbuvir/ Velpatasvir						
Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasavbuvir						
Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir						
Grazoprevir / Elbasvir						
Sofosbuvir + Daclatasvir						
Sofosbuvir + Simeprevir						

Mise à jour en Algérie

- ***Sofos+ RBV***: génotype 2 et 3
  - **G2** : 12 semaines (sauf cirrhose)
  - **G3** : 24 semaines





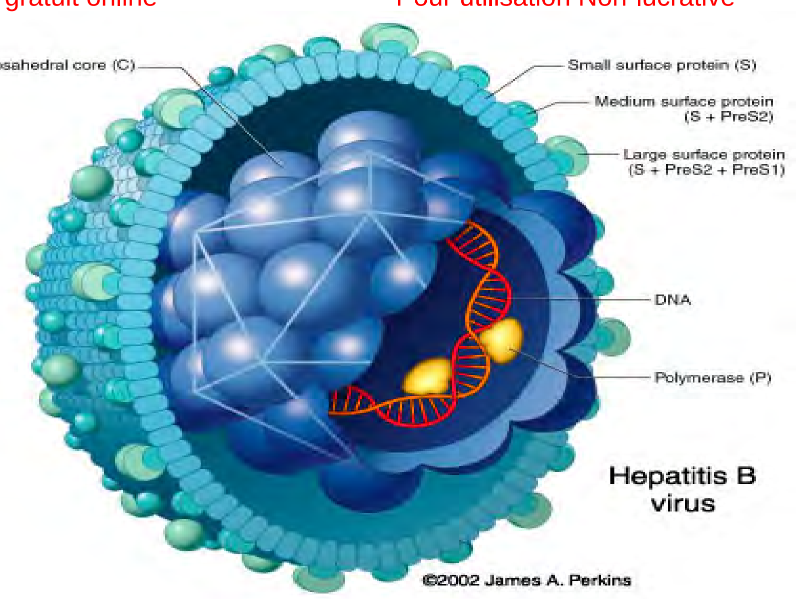
- ***Sofos+ Lédipasvir*** : génotypes 1,4, 5 et 6
  - 12 semaines
  - Cirrhose: 24 semaines / 12 semaines si +RBV
- Evaluation de la RVS: M3 après l'arrêt du TRT

Hépatite C

Prévention:

- Contrôle des dons
- Matériel à usage unique
- …..

Hépatite B



Famille: Hepadnaviridae

Structure

- ADN circulaire, bicaténaire sur les 3/4 de sa circonférence, associé à une rétrotranscriptase.
- Capside : antigène Hbc + antigène HBe
- Enveloppe : antigène HBs.

Résistance: résiste plusieurs jours dans le milieu extérieur +++

Il est sensible à l'autoclavage.

Hépatite B

Multiplication

- le génome pénètre dans le noyau de la cellule;
- ADN passe sous forme super-enroulée: **ADNccc** >>> **latence +++**
- Synthèse d'**ARN prégénomique**
- Encapsidation de l'ARN prégénomique
- Transcription en DNA génomique par la retro transcriptase.

Hépatite B

Epidémiologie

- 350 millions de sujets infectés dans le monde.
- Le principal vecteur du virus est le sang.
- Mais TOUT LES LIQUIDES BIOLOGIQUES peuvent le transmettre : salive, urines, selles, sécrétions génitales

- transfusion de sang, piqûre accidentelle avec du matériel mal stérilisé.
- les drogués par voie veineuse partageant leurs seringues, acupuncture, rasage, tatouage. Les soins dentaires
- **transmission sexuelle** (homosexuelle, hétérosexuelle) : IST

Hépatite B

- **La transmission mère-enfant:**
- Risque +++ si hépatite B aigue durant le 3ème trimestre ou hépatite B chronique.
- La contamination est **pernatale** et **postnatale >> efficacité de la sérovaccination du nouveau-né,** à condition d'être commencée dans les **12 premières heures de vie**.
- risque élevé de développer une hépatite chronique si contamination de l’enfant

Hépatite B

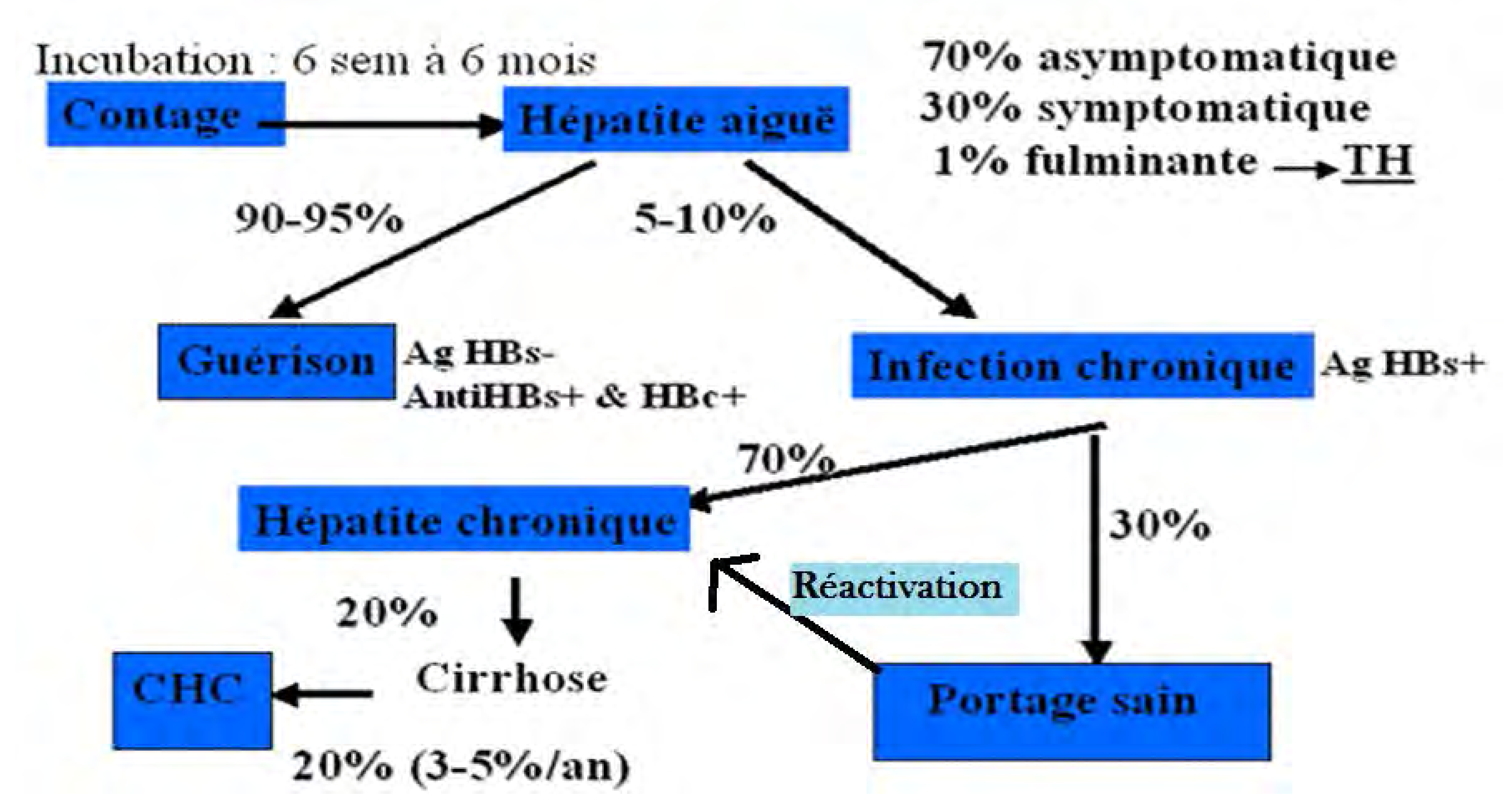
Prevalence of Hepatitis B Virus Chronic Infection, 2006

Prevalence of hepatitis B surface antigen



Acknowledgment: Adapted from Centers for Disease Control and Prevention

Hépatite B


Histoire naturelle de l'infection virale B
Incubation : 6 sem à 6 mois
Contage
Hépatite aiguë
70% asymptomatique
30% symptomatique
1% fulminante → TH
90-95%
5-10%
Guérison
Ag HBs-
AntiHBs+ & HBc+
Infection chronique
Ag HBs+
70%
Hépatite chronique
30%
Réactivation
20%
Cirrhose
CHC
Portage sain
20% (3-5%/an)

Pouvoir oncogène

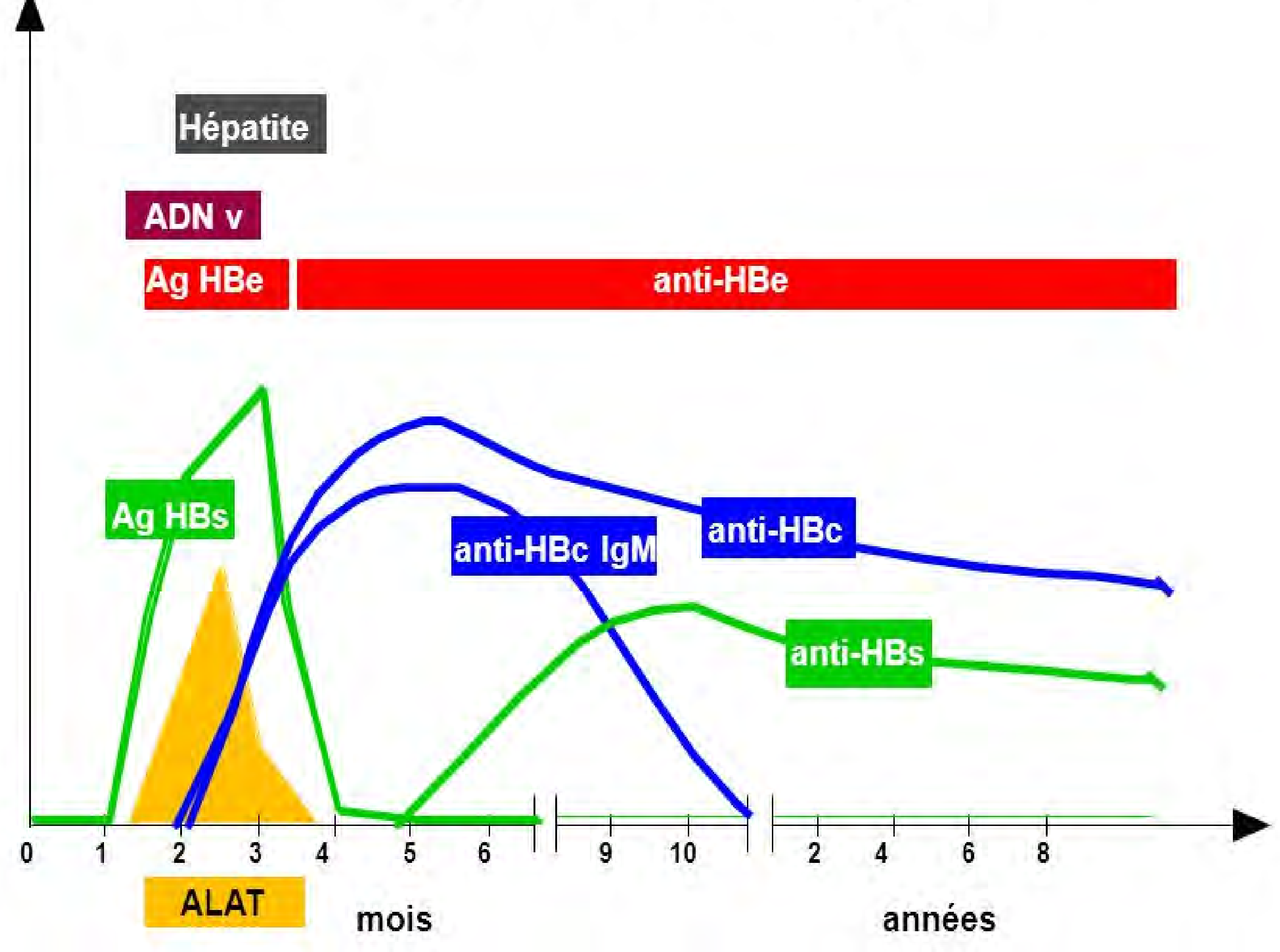
- Association indiscutable avec le **CANCER PRIMITIF DU FOIE**: sévit particulièrement en Asie et en Afrique.
- le DNA de l'HBV peut être intégré dans les hépatocytes: Latence sous forme d'ADNccc
- la cirrhose en soi est un processus cancérigène par la multiplication cellulaire anarchique dans les nodules de régénération hépatique.

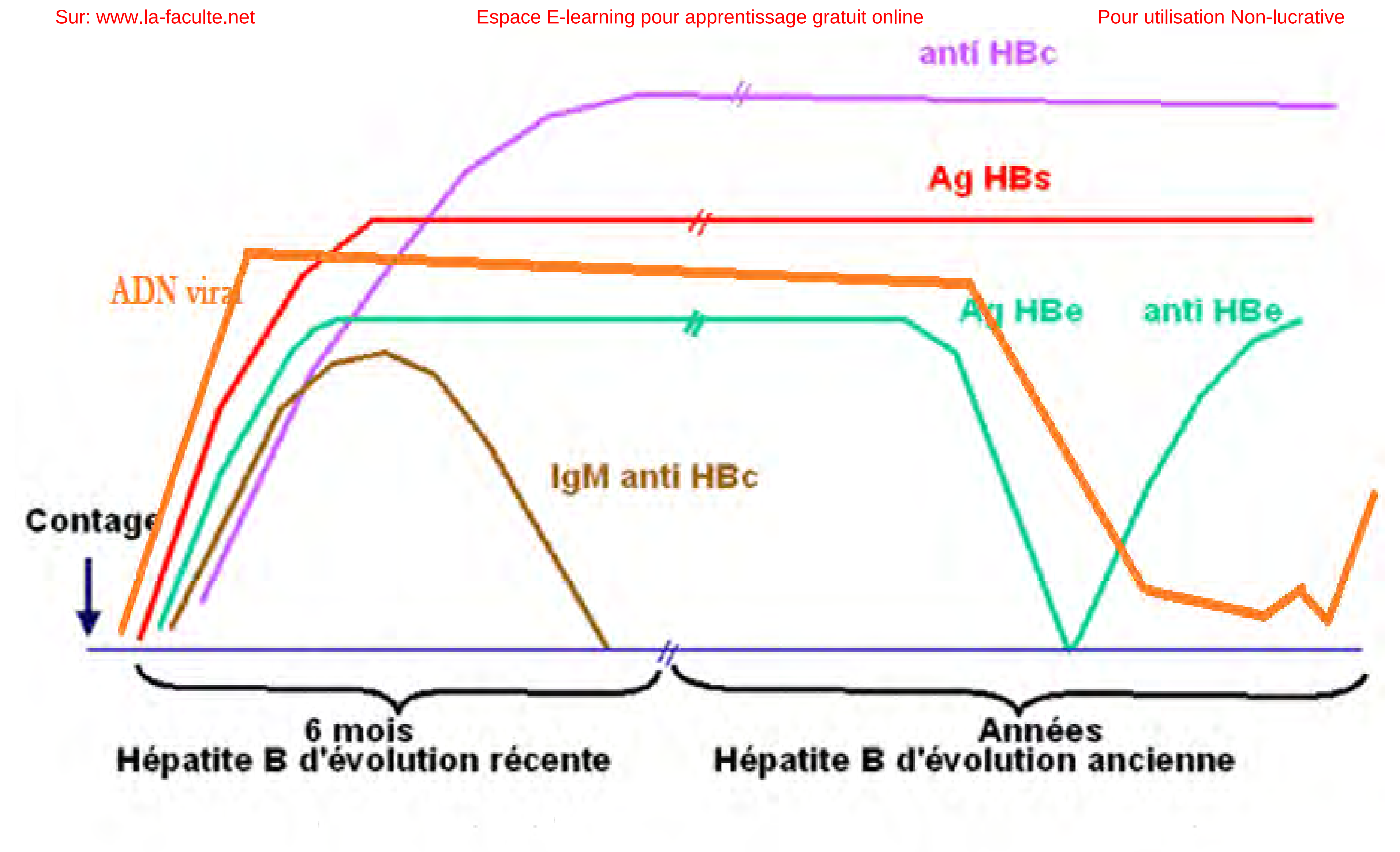
Hépatite B

- L'incubation est en moyenne de 3 mois
- **l'antigène HBs** apparaît un mois en moyenne après le contage,
- au cours de la convalescence il **disparaît**
- **On définit le portage chronique par la persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois**.
- **l'antigène Hbe:** marqueur de réplication du virus sauvage.

- **Les anticorps** apparaissent **après les antigènes:**
- **Les IgM HBc, fugaces, signent l'infection aiguë**, tandis que **les IgG HBc sont très durables**, probablement toute la vie.
- **Les anti-HBs** apparaissent les derniers, durant la convalesce. **C'est un signe de guérison**.
- Entre la disparition de l'antigène HBs et l'apparition des anticorps HBs il y a **une fenêtre sérologique**.

Evolution des marqueurs dans l 'hépatite B aiguë





Evolution des marqueurs virologiques et sérologiques
après une hépatite aiguë évoluant vers la chronicité

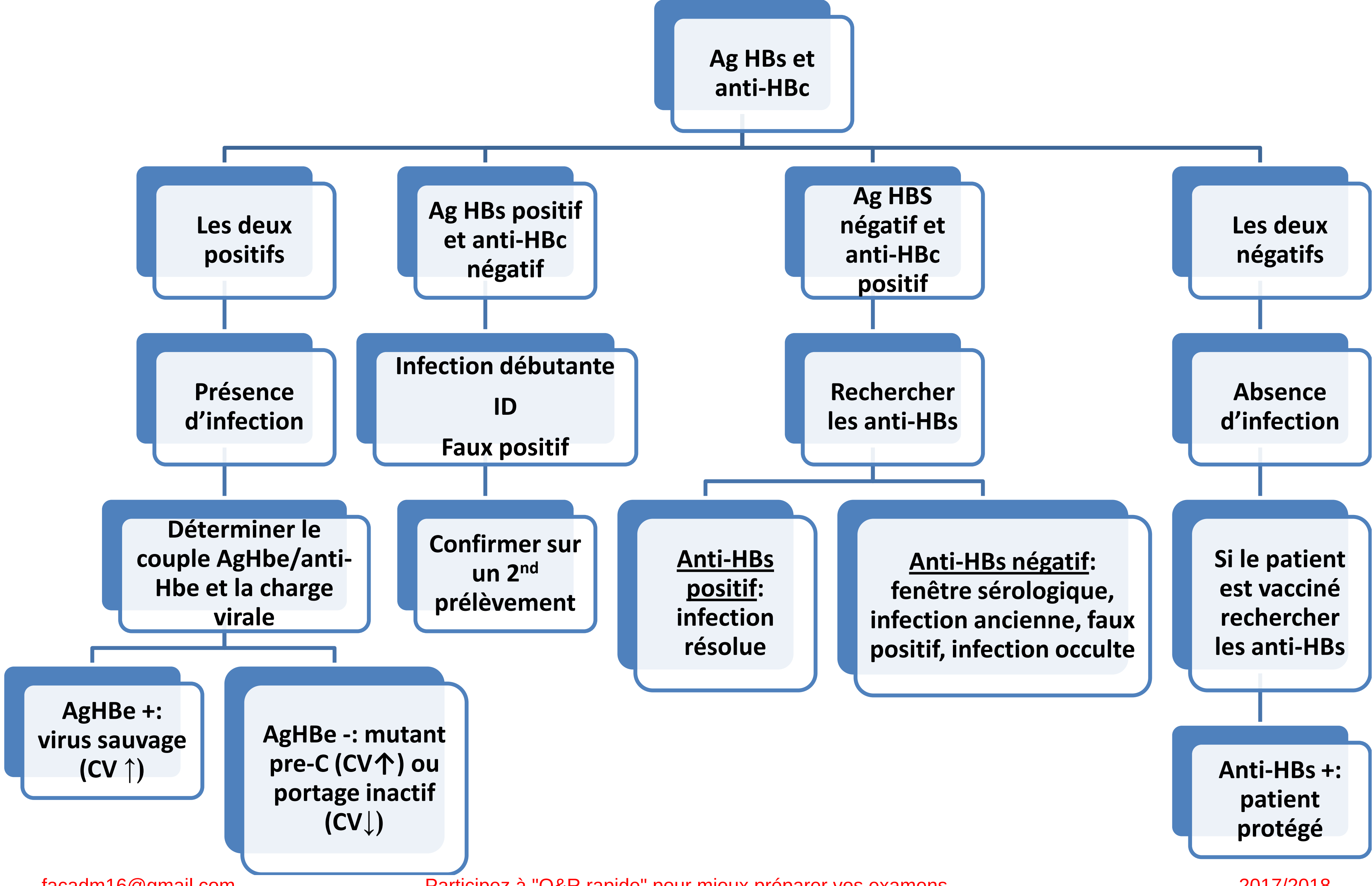
Hépatite B

Diagnostic:

Passe par la détermination (méthode ELISA) de 2 marqueurs:

- **Antigène HBs**
- **Anticorps anti-HBc**

Algorithme Diagnostique



Les phases de l'hépatite B

- L'immunotolérance
- L'immuno-élimination
- Le portage inactif
- La réactivation (avec ou sans AgHBe)

Hépatite B

Suivi virologique:

Des patients atteints d'hépatite B chronique non traitée:

- Mesure de la charge virale (PCR en temps réel)
- Détermination du profil sérologique:
- Ag HBs
- Anti-HBc
- Ag Hbe
- Anti-HBe

Hépatite B

Contrôle de vaccination:

- Titrage des anticorps anti-HBs
- un patient est considéré comme immunisé s'il possède un titre > 10 mUI/ml

Hépatite B

Traitement:

- Débuté sur la base de critères virologiques et cliniques.
- Le but est une virosuppréssion durable: **réduction significative de la réplication virale (<2000 UI/ml)**
- Plusieurs molécules disponibles: Lamivudine, Entécavir, Ténofovir, Intérferon
- Suivi virologique par la charge virale et la sérologie

Hépatite B

Prévention

- Vaccination +++ un vaccin de génie génétique à base **d'antigène HBs recombinant : 2**injections à un mois d'intervalle, puis rappel à 6 mois
- la prévention repose sur des mesures générales visant à prévenir les maladies sexuellement transmises et les expositions aux produits biologiques contaminés.
- Immunoprophylaxie: injection d'Ig spécifiques

Hépatite delta

- C'est un **très petit virus** à **RNA circulaire**,

- virus **défectif**, incapable de se répliquer sans **l'HBV qui lui prête son enveloppe (son antigène HBs)**.

- L'HDV ne se développe que chez les patients également infectés par l'HBV,
  - soit par co-infection,
  - soit par surinfection.

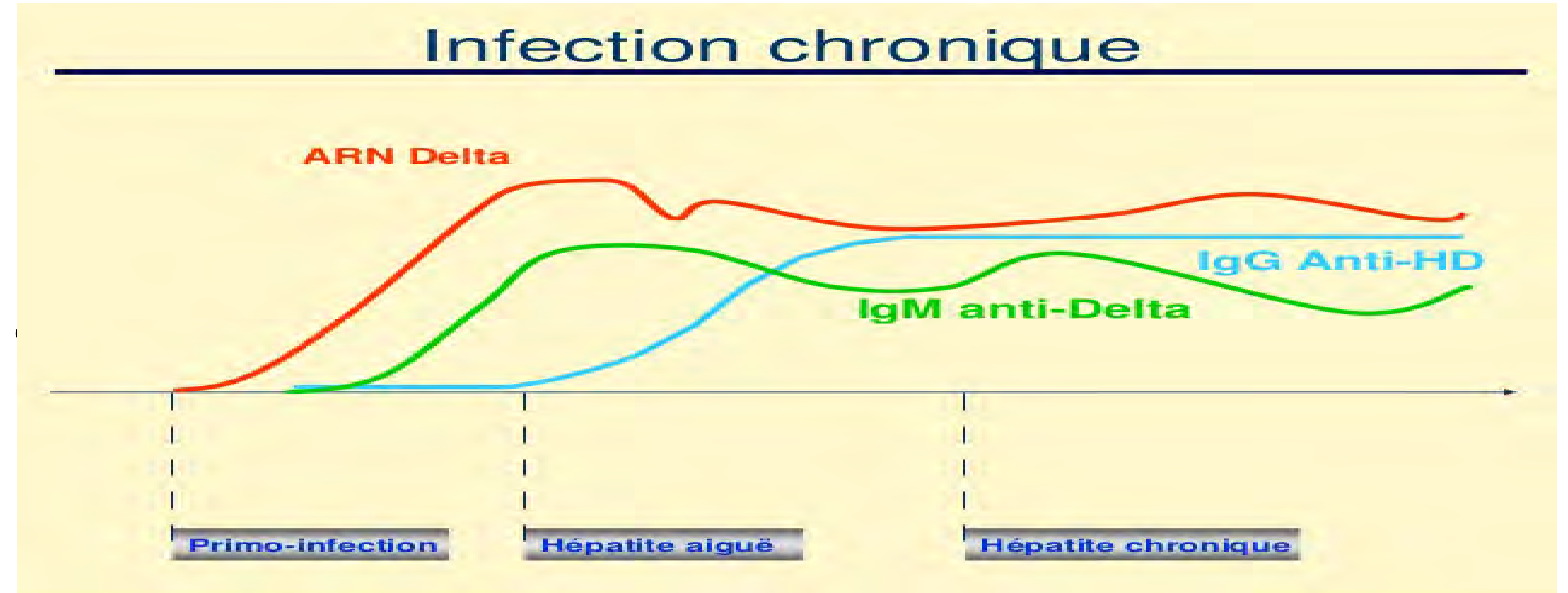
- Le pronostic s'en trouve aggravé : **risque accru d'hépatite fulminante et de passage à l'hépatite chronique active**.

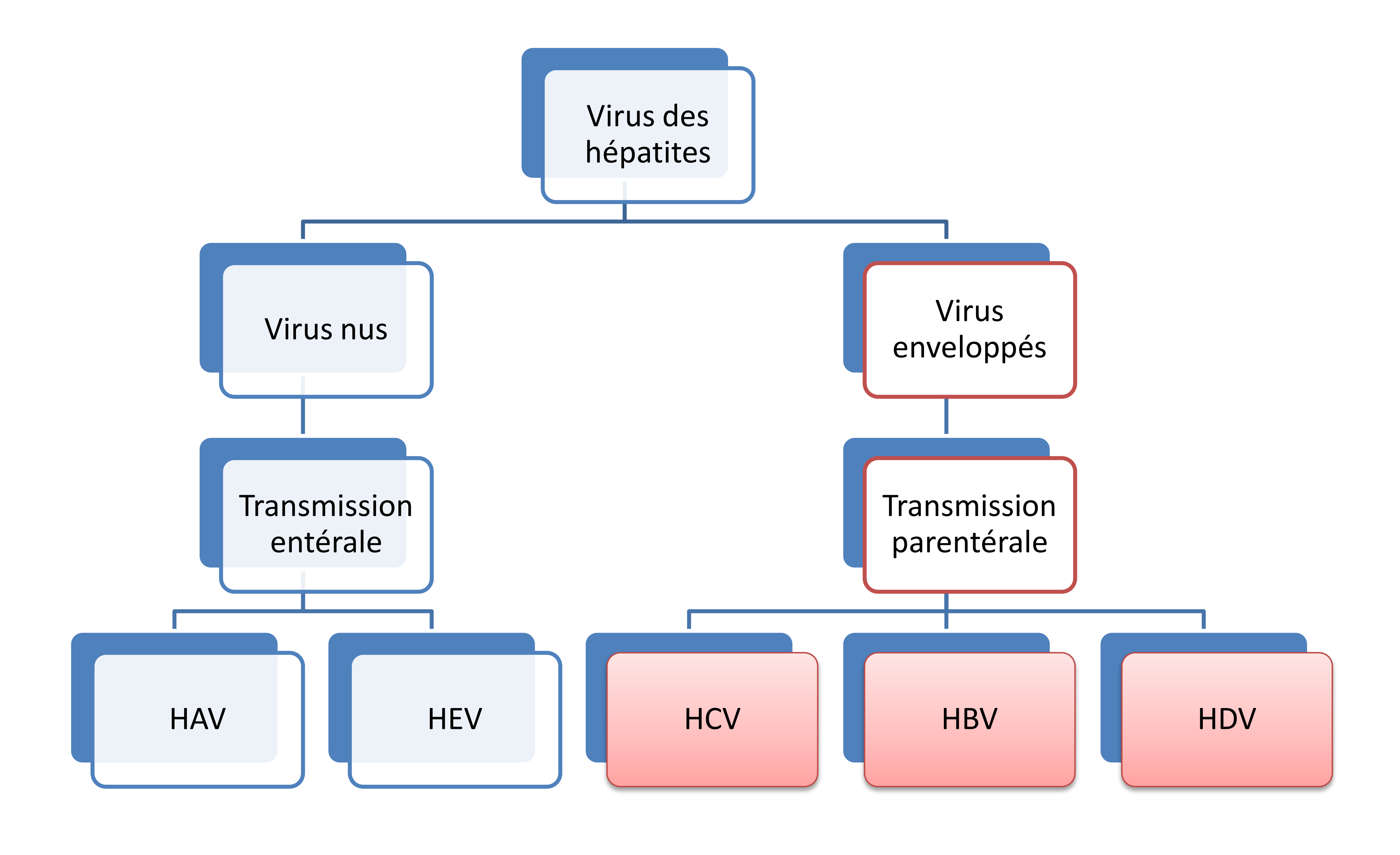
- L'épidémiologie et les modes de contamination des deux virus se superposent.
- La prévention de l'hépatite delta passe par la prévention de l'hépatite B

Hépatite delta

Diagnostic

- On recherche les anticorps anti-VHD par ELISA.
- Détection du virus par PCR




Virus des hépatites
Virus nus
Virus enveloppés
Transmission entérale
Transmission parentérale
HAV
HEV
HCV
HBV
HDV